

Wpływ aktywności życiowej chorego na wartość rokowniczą zmienności rytmu serca u chorych po przebytym zawale serca

Andrzej Dąbrowski i Elżbieta Kramarz

Zakład Kardiometrii Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie

Effect of daily activities on prognostic significance of heart rate variability in patients after myocardial infarction

Background: *Clinical studies have shown that short-term analysis of heart rate variability (HRV) may be an efficient method for risk stratification in patients after myocardial infarction. The aim of this study was to assess the impact of normal daily activities on the prognostic value of HRV.*

Material and methods: *In the group of 178 postinfarction patients the analysis of four HRV variables was performed in 5-minute ECG segments recorded from 3 time periods: at night, during daily rest and during habitual physical activity. Using Cox regression analyses the relation between values of HRV variables and total mortality was assessed.*

Results: *During follow-up of 41 ± 18 months, 46 patients died. Low frequency spectral power during night-time, adjusted for left ventricular ejection fraction, gender and age of evaluated patients was the best predictor of total mortality (relative risk 3.12; $p < 0.001$). At daily rest reduced values of all HRV variables correlated significantly with the occurrence of deaths. On the contrary, variables of HRV measured from ECG recording at the time of physical activity did not predict deaths during follow-up.*

Conclusions: *Prognostic significance of short-term HRV analysis is related to type of daily activities during ECG recording. This relation should be considered in selecting ECG segments for short-term HRV analysis. (Folia Cardiol. 2003; 10: 45–51)*

myocardial infarction, heart rate variability, daily activities

Wstęp

Analiza zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) wykonywana w celu oceny rokowania u chorych po przebytym zawale serca obejmuje zwykle 24-godzinny zapis elektrokardiograficzny (EKG) wykonany metodą Holtera. Badania porównawcze, przeprowadzone przez Biggera i wsp. [1] wykazały, że u chorych po przebytym zawale serca

pomiary HRV uzyskane z krótkich, 2–15-minutowych fragmentach EKG mają podobną wartość w przewidywaniu zgonów jak całodobowa analiza zmienności odstępów RR.

Istotnym ograniczeniem oceny wyników analizy krótkookresowej są dobowe wahania wartości liczbowych poszczególnych parametrów HRV, związane z aktywnością życiową badanej osoby. Wahania te, bardzo wyraźne u osób zdrowych [2], występują również, chociaż w mniejszym stopniu, u chorych po przebytym zawale serca [3, 4]. Nie wyjaśniono dotychczas, czy i w jakim stopniu wzrost lub spadek HRV, zależny od zmian aktywności życiowej chorego, wywiera wpływ na wartość rokowniczą wykonanych pomiarów. Nie wiadomo więc, czy do

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Andrzej Dąbrowski

ul. Foksal 12/14, m. 14, 00–366 Warszawa

Nadesłano: 16.12.2002 r.

Przyjęto do druku: 31.12.2002 r.

oceny rokowania wystarczy analiza przypadkowo wybranego fragmentu EKG, czy też większą wartość rokowniczą można uzyskać, analizując fragment zapisu odpowiadający konkretnej sytuacji życiowej badanego pacjenta.

Celem pracy była ocena wpływu aktywności życiowej chorego na wartość rokowniczą krótkookresowej analizy HRV, wykonanej w późnym okresie po przebytym zawale serca.

Material i metody

Badana grupa obejmowała 178 osób w wieku 59 ± 10 lat, w tym 164 mężczyzn i 14 kobiet, u których z różnych wskazań wykonano 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera w okresie 3–12 miesięcy, średnio 6 miesięcy po przebytym zawale serca. Do badanej grupy nie kwalifikowano chorych: 1) z zaburzeniami rytmu serca, jeśli liczba pobudzeń pozazatokowych wynosiła więcej niż 10% wszystkich zespołów QRS zarejestrowanych w ciągu doby; 2) z blokiem przedsionkowo-komorowym II° i III°, 3) z rytmem serca wymuszonym stymulacją; 4) z blokiem lewej lub prawej odnogi pęczka Hisa i zmiennym ukształtowaniem zespołów QRS; 5) z cukrzycą wymagającą stosowania insuliny. Z badań wyłączono również osoby ze złą jakością techniczną zapisu holterowskiego, u których ręczna weryfikacja automatycznej klasyfikacji zespołów QRS byłaby zbyt czasochłonna ze względu na konieczność korekty kolejnych pobudzeń w długich fragmentach zapisu.

Podstawą rozpoznania zawału serca było spełnienie przynajmniej 2 z następujących kryteriów: 1) charakterystyczne bóle w klatce piersiowej utrzymujące się ≥ 20 minut; 2) wystąpienie załameków Q o szerokości ≥ 40 ms w seryjnych badaniach EKG; 3) typowy wzrost aktywności kinazy kreatynowej i jej izoenzymu MB w surowicy krwi. Leki blokujące receptory β -adrenergiczne otrzymywało 64% chorych, inhibitory konwertazy angiotensyny — 23%, leki antyarytmiczne — 10%, a glikozydy naparstnicy — 6% pacjentów. Leczenie trombolityczne w ostrej fazie zawału serca było stosowane u 66% badanych osób.

Do monitorowania EKG metodą Holtera używano 2-kanalowego rejestratora Oxford Medilog MR-45. Analizę HRV wykonywano, stosując firmowe oprogramowanie zestawu holterowskiego Excel 2. Do oceny HRV wybrano 2 parametry analizy czasowej i 2 parametry analizy częstotliwościowej:

— SDNN (*standard deviation of sinus RR intervals*) — odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego;

- rMSSD (*root of mean of sum of squares of sinus RR differences*) — pierwiastek kwadratowy z średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR rytmu zatokowego;
- moc widma LF (*low frequency*) — moc widma zmienności odstępów RR rytmu zatokowego w przedziale niskich częstotliwości (0,04–0,15 Hz);
- moc widma HF (*high frequency*) — moc widma zmienności odstępów RR rytmu zatokowego w przedziale wysokich częstotliwości (0,15–0,4 Hz).

U każdego z badanych pomiary parametrów HRV wykonano w 24-godzinny EKG oraz w 5-minutowych fragmentach EKG, zarejestrowanych podczas snu w godzinach 3.00–4.00, podczas odpoczynku w okresie czuwania oraz w czasie normalnej aktywności fizycznej chorego. Fazy aktywności życiowej klasyfikowano na podstawie danych z harmonogramu czynności wykonywanych przez badanego pacjenta. Do krótkookresowej analizy HRV wybierano pierwszy w danej fazie 5-minutowy fragment EKG, w którym nie występowały zaburzenia rytmu serca i błędy w klasyfikacji zespołów QRS.

Analiza statystyczna

Zmienne o charakterze ciągłym przedstawiono w postaci: średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe. W ocenie różnic między porównywanymi wartościami parametrów HRV stosowano test Manna-Whitneya dla prób niepowiązanych oraz test Wilcoxa dla prób powiązanych. Zależność między występowaniem zgonów a mniejszymi od przyjętego punktu granicznego wartościami parametrów HRV oceniano za pomocą analizy regresji Coxa; wykonano zarówno analizę jednoczynnikową, jak i analizę z uwzględnieniem obliczanej metodą echokardiograficzną frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) oraz płci i wieku badanych osób. Za wartość graniczną dychotomicznego podziału zmiennych przyjęto: maksymalne wartości z dolnego przedziału tercyłowego pomiarów SDNN, rMSSD, mocy widma LF i HF oraz wartości: 40% dla LVEF i 60 lat dla wieku badanych osób. Krzywe przeżycia, wykreślone metodą Kaplana-Meiera porównano, stosując logarytmiczny test rang. Analizy statystyczne wykonano za pomocą pakietu *Complete Statistical Systems* (Microsoft Corporation, Stany Zjednoczone).

W czasie prospektywnej obserwacji ambulatoryjnej oceniano stan kliniczny chorych w odstępach 6-miesięcznych. U osób zmarłych ustalano datę zgonu na podstawie dokumentacji szpitalnej lub informacji uzyskanych od rodziny pacjenta.

Tabela 1. Wartości parametrów zmienności rytmu serca w całej grupie 178 osób**Table 1.** Heart rate variability parameters in the total group of 178 patients

Parametry zmienności rytmu serca	Średnia \pm SD	Tercyl dolny	Parametry zmienności rytmu serca	Średnia \pm SD	Tercyl dolny
Analiza z 24 godzin					
SDNN [ms]	111 \pm 34	96	LF [ms ²]	546 \pm 474	256
rMSSD [ms]	27 \pm 12	20	HF [ms ²]	243 \pm 216	100
Sen w godzinach nocnych — analiza 5-minutowa					
SDNN [ms]	47 \pm 27	149	LF [ms ²]	474 \pm 647	156
rMSSD [ms]	30 \pm 16	85	HF [ms ²]	305 \pm 397	90
Odpoczynek w ciągu dnia — analiza 5-minutowa					
SDNN [ms]	45 \pm 21	33	LF [ms ²]	427 \pm 442	149
rMSSD [ms]	25 \pm 13	18	HF [ms ²]	206 \pm 252	66
Aktywność fizyczna — analiza 5-minutowa					
SDNN [ms]	40 \pm 19	27	LF [ms ²]	299 \pm 363	83
rMSSD [ms]	22 \pm 18	15	HF [ms ²]	125 \pm 188	32

Tercyl dolny — tu: maksymalna wartość zmiennej w dolnym przedziale tercylowym; SDNN (*standard deviation of sinus RR intervals*) — odchylenie standardowe odstępów RR rytmu zatokowego; rMSSD (*root of mean of sum of squares of RR differences*) — pierwiastek z średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR rytmu zatokowego; LF (*low frequency power*) — moc widma zmienności odstępów RR w zakresie niskiej częstotliwości; HF (*high frequency power*) — moc widma zmienności odstępów RR w zakresie wysokiej częstotliwości

Wyniki

Obliczone dla całej grupy 178 chorych wartości parametrów rozkładu badanych wskaźników HRV zebrano w tabeli 1. Wartości liczbowe każdego z tych wskaźników były istotnie mniejsze ($p < 0,001$) w czasie aktywności fizycznej niż w godzinach nocnych podczas snu oraz w trakcie odpoczynku w ciągu dnia. Wartości rMSSD i mocy widma HF były mniejsze ($p < 0,001$) w czasie dziennego odpoczynku niż podczas snu; nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między wartościami SDNN i mocy widma LF w tych dwóch porównywanych fazach aktywności życiowej chorego.

Wartość rokownicza HRV

Podczas obserwacji prospektywnej przez okres 41 ± 18 miesięcy zmarło z różnych przyczyn 46 osób (26%), w tym nagły zgon wystąpił u 21 chorych (12%). W grupie pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji, stwierdzono w porównaniu z grupą osób zmarłych istotnie większe ($p < 0,001$) wartości dobowych pomiarów SDNN (118 ± 31 ms oraz 91 ± 33 ms), rMSSD (28 ± 12 ms oraz 21 ± 9 ms), mocy widma LF (637 ± 489 ms² oraz 285 ± 301 ms²) i mocy widma HF (273 ± 229 ms² oraz 159 ± 301 ms²). Wyniki analizy 5-minutowej wykazały, że z wyjątkiem rMSSD i widma HF podczas aktywności fi-

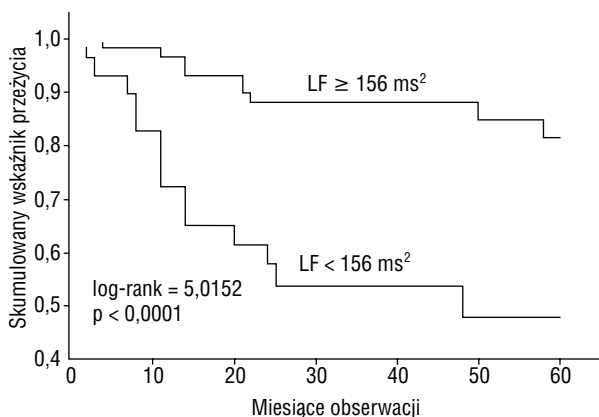
zycznej wartości wszystkich pozostałych parametrów HRV były znacząco większe u chorych, którzy przeżyli okres obserwacji niż u osób zmarłych (tab. 2).

Jednoczynnikowa analiza Coxa wykazała istotną wartość rokowniczą każdego z 4 parametrów HRV w zapisach z całej doby oraz we fragmentach EKG zarejestrowanych podczas odpoczynku w ciągu dnia. Tylko w odniesieniu do SDNN < 149 ms w czasie snu i rMSSD < 15 ms podczas aktywności fizycznej wartości względnego ryzyka nie były znaczące statystycznie. Przedstawione w tabeli 3 wyniki wieloczynnikowej analizy Coxa wskazują, że spośród porównywanych wskaźników HRV największą wartość rokowniczą miały pomiary mocy widma LF w 5-minutowych fragmentach EKG, zarejestrowanych w nocy. W przewidywaniu zgonów czułość mniejszej niż 156 ms² mocy widma LF w godzinach nocnych wynosiła 61%, swoistość — 77%, a wartości predykcyjne wyniku dodatniego i ujemnego odpowiednio 48% i 85%. Skumulowane krzywe przeżycia w grupach chorych z mocą widma LF ≥ 156 ms² podczas snu oraz < 156 ms² przedstawiono na rycinie 1. W fazie odpoczynku każdy z 4 badanych parametrów HRV miał istotną wartość rokowniczą, natomiast analiza HRV w czasie aktywności fizycznej chorego okazała się nieprzydatna w ocenie rokowania po przebytych zawale serca.

Tabela 2. Wartości parametrów zmienności rytmu serca w grupie osób zmarłych oraz w grupie chorych, którzy przeżyli okres obserwacji**Table 2.** Heart rate variability parameters in deceased patients and in survivors

Parametry zmienności rytmu serca	Osoby zmarłe	Osoby żyjące	p
Sen w godzinach nocnych			
SDNN [ms]	39±27	50±27	0,0087
rMSSD [ms]	26±18	31±15	0,0112
LF [ms ²]	269±525	545±653	< 0,0001
HF [ms ²]	191±252	345±412	0,0003
Odpoczynek w ciągu dnia			
SDNN [ms]	35±20	48±18	0,0001
rMSSD [ms]	19±13	27±12	0,0001
LF [ms ²]	184±196	512±384	< 0,0001
HF [ms ²]	86±235	248±156	< 0,0001
Aktywność fizyczna			
SDNN [ms]	34±21	42±19	0,0014
rMSSD [ms]	21±8	23±13	> 0,1
LF [ms ²]	142±184	353±470	< 0,0001
HF [ms ²]	124±93	125±274	> 0,1

Objaśnienia skrótów — jak w tabeli 1

**Rycina 1.** Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w grupach chorych z mocą widma niskich częstotliwości (LF) < 156 ms² i ≥ 156 ms²**Figure 1.** Kaplan-Meier survival curves in the groups of patients with low frequency spectral power (LF) < 156 ms² and ≥ 156 ms²

Dyskusja

Analiza HRV ma udokumentowaną wartość w ocenie rokowania u chorych po świeżo przeby-

tym zawale serca. Obniżenie HRV jest niezależnym od innych czynników wskaźnikiem zwiększonego zagrożenia zgonem [5–7] oraz wystąpienia groźnych dla życia powikłań arytmicznych [8, 9]. Zgodnie z zaleceniami ekspertów *European Society of Cardiology* oraz *North American Society of Pacing and Electrophysiology* [10] analiza HRV w celach rokowniczych powinna być wykonywana wcześniej, mniej więcej po upływie tygodnia od wystąpienia zawału. Wybór właśnie takiej cezurę czasowej jest uzasadniony, ponieważ ocenę rokowania przeprowadza się jeszcze przed wypisem chorego ze szpitala i ustaleniem zasad dalszego leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

Obniżenie HRV obserwowane u chorych z ostrym zawałem serca nie jest zjawiskiem trwałym. Po upływie 2 tygodni wartości poszczególnych parametrów HRV zaczynają się stopniowo zwiększać i stabilizują się po 3 miesiącach, nie dochodząc jednak do pułapu wyznaczonego na podstawie badań grupy kontrolnej osób zdrowych [11, 12]. Na przykład w zestawieniu opracowanym przez Biggera i wsp. [12] średnie wartości dobowe SDNN wynosiły 81 ms w drugim tygodniu ostrego zawału i 120 ms po upływie roku od wystąpienia zawału, a średnie wartości składowej LF mocy widma HRV były równe odpowiednio 277 ms² i 511 ms². Podobnie w grupie chorych badanych przez Johansena i wsp. [13] średnia wartość SDNN zwiększyła się z 99 ms przed wypisem ze szpitala do 130 ms po rocznej i do 126 ms po 3-letniej obserwacji chorych. Biorąc pod uwagę dynamikę HRV w pierwszych miesiącach po zawale, można zadać pytanie, przez jaki okres utrzymuje się wartość rokownicza pomiarów HRV wykonanych w pierwszym tygodniu po zawale serca? Autorzy uważają, że przez stosunkowo krótki okres, już po 3 miesiącach, w związku ze wzrostem HRV, mniejszy lub większy odsetek chorych zakwalifikowanych wstępnie do grupy dużego zagrożenia będzie w rzeczywistości spełniać kryterium kwalifikacji do grupy małego zagrożenia. Nie są więc zaskakujące spostrzeżenia, że u chorych po świeżo przeżytym zawale serca pomiary HRV wykonane przed wypisem ze szpitala tracą swoją wartość rokowniczą już po 6 miesiącach od wystąpienia zawału [14]. Zatem ocena HRV wykonana przed wypisem ze szpitala jest pomocna w doraźnym wyborze sposobu postępowania, ale ma przemijającą wartość rokowniczą, dlatego powinno się ją później powtórzyć.

Wyniki badań autorów niniejszej pracy są zgodne z opinią Biggera i wsp. [1], że nie tylko całodobowa, lecz również 5-minutowa analiza HRV w późnym okresie po przeżytym zawale serca może być wykorzystana w celach rokowniczych. W odróżnie-

Tabela 3. Ryzyko względne obniżonej zmienności rytmu serca — analiza Coxa z uwzględnieniem frakcji wyrzutowej lewej komory oraz płci i wieku chorych**Table 3.** Relative risk of reduced heart rate variability — Cox analysis adjusted for left ventricular fraction, gender and age of patients

Parametry zmienności rytmu serca	Ryzyko względne (95% CI)	p	Parametry zmienności rytmu serca	Ryzyko względne (95% CI)	p
Analiza 24-godzinna					
SDNN	2,2 (1,8–4,3)	0,0091	LF	3,8 (1,9–7,3)	0,0001
rMSSD	1,4 (0,8–2,6)	> 0,1	HF	1,6 (0,9–2,9)	> 0,1
Sen w godzinach nocnych — analiza 5-minutowa					
SDNN	1,2 (0,7–2,2)	> 0,1	LF	3,1 (1,7–5,9)	0,0004
rMSSD	2,6 (1,4–4,8)	0,0022	HF	2,2 (1,2–3,9)	0,0013
Odpoczynek w ciągu dnia — analiza 5-minutowa					
SDNN	2,6 (1,4–4,7)	0,0022	LF	2,4 (1,3–4,4)	0,0054
rMSSD	2,3 (1,3–4,3)	0,0062	HF	2,3 (1,2–4,2)	0,0106
Aktywność fizyczna — analiza 5-minutowa					
SDNN	1,1 (0,6–2,1)	> 0,1	LF	1,7 (0,8–3,5)	> 0,1
rMSSD	1,3 (0,7–2,5)	> 0,1	HF	1,2 (0,7–2,2)	> 0,1

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; objaśnienia innych skrótów — jak w tabeli 1

niu od badań wykonanych przez Biggera i wsp. [1], w analizowanej przez autorów grupie chorych wybór 5-minutowych fragmentów EKG z okresu czuwania nie był przypadkowy i uwzględniał 2 podstawowe stany dziennej aktywności życiowej. Dane zebrane w tabeli 3 wskazują, że rodzaj aktywności życiowej wywiera istotny wpływ na wartość rokowniczą HRV. Spośród wszystkich porównywanych wariantów krótkookresowej analizy HRV pomiary mocy widma LF z godzin nocnych okazały się najbardziej przydatne do oceny długoterminowego rokowania w badanej grupie chorych. Na uwagę zasługuje obserwacja, że ocena HRV w fazie dziennego odpoczynku miała niezależną wartość rokowniczą w odniesieniu do każdego z badanych parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej. Fakt ten zwraca uwagę na celowość wyposażenia elektrokardiografów standardowych w oprogramowanie do analizy HRV i wykonywania tej analizy w ramach rutynowego badania EKG w wybranych przypadkach.

Ograniczenia metodyczne

Badania wykonano w wyselekcjonowanej grupie chorych zakwalifikowanych z różnych wskazań do monitorowania EKG metodą Holtera. Nie była to więc grupa reprezentatywna dla ogólnej populacji chorych po przebytym zawale serca. Pomimo rozkładu wartości niezgodnego z rozkładem normalnym, obliczano średnią arytmetyczną i odchylenie

standardowe mocy widma LF i HF, ponieważ zastosowanie tej formy prezentacji wyników analizy HRV umożliwia ich porównanie z wynikami badań innych autorów. Przyjęty w metodyce badań uproszczony podział dobowej aktywności życiowej chorych na 3 fazy ułatwia wykorzystanie wyników pracy w codziennej praktyce klinicznej, lecz nie jest precyzyjny. Nie uwzględnia bowiem czynników, takich jak intensywność i rodzaj aktywności fizycznej oraz stan emocjonalny w czasie odpoczynku (np. podczas lektury lub oglądania telewizji). Większość chorych zakwalifikowanych do badań otrzymywała leki, które zwiększają HRV. W analizie wyników nie uwzględniono wpływu leków, ponieważ podstawowym celem pracy było porównanie wartości rokowniczej parametrów HRV badanych w 3 różnych fazach dobowej aktywności życiowej. W związku z tym ewentualny wpływ leczenia farmakologicznego dotyczył wszystkich pomiarów wykonanych u tej samej osoby.

Wnioski

1. Wartość rokownicza krótkookresowej analizy HRV, wykonanej w późnym okresie po zawale serca zależy od rodzaju aktywności życiowej chorego podczas rejestracji ocenianego fragmentu EKG.
2. Spośród 4 różnych parametrów HRV (SDNN, rMSSD oraz moc widma LF i HF), analizowanych w różnych fazach aktywności życiowej,

największą wartość rokowniczą, niezależną od LVEF oraz płci i wieku chorych, ma pomiar mocy widma LF w godzinach nocnych podczas snu.

3. Analiza HRV z fragmentów EKG zarejestrowanych w czasie aktywności fizycznej nie ma znaczenia w ocenie rokowania po przebytych zawale serca.

Streszczenie

Wartość rokownicza HRV

Wstęp: *Badania kliniczne wykazały, że krótkookresowa analiza zmienności rytmu serca (HRV) może być przydatną metodą oceny rokowania u chorych po przebytych zawale serca. Celem pracy była ocena wpływu aktywności życiowej w czasie rejestracji EKG na wartość rokowniczą HRV.*

Materiał i metody: *W grupie 178 chorych po przebytych zawale serca wykonano analizę 4 parametrów HRV w 5-minutowych fragmentach EKG, zarejestrowanych w nocy, podczas dziennego odpoczynku i w czasie aktywności fizycznej. Za pomocą analizy regresji Coxa oceniono zależność między poszczególnymi parametrami HRV a ogólną śmiertelnością chorych.*

Wyniki: *Podczas obserwacji prospektywnej przez okres 41 ± 18 miesięcy zmarło 46 chorych. Moc widma niskich częstotliwości w godzinach nocnych była najlepszym, niezależnym od frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz płci i wieku badanych osób, wskaźnikiem ogólnej śmiertelności chorych (ryzyko względne 3,12; $p < 0,001$). W czasie dziennego odpoczynku obniżenie wartości każdego z parametrów HRV było istotnie powiązane ze zgonami, natomiast pomiary HRV z fragmentów EKG zarejestrowanych podczas aktywności fizycznej nie były przydatne w przewidywaniu zgonów.*

Wnioski: *Wartość rokownicza krótkookresowej analizy HRV zależy od rodzaju aktywności życiowej podczas rejestracji EKG. Zależność tę należy uwzględnić przy wyborze fragmentów EKG do krótkookresowej analizy HRV. (Folia Cardiol. 2003, 10: 45–51)*

zawał serca, zmienność rytmu serca, aktywność życiowa

Piśmiennictwo

1. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927–934.
2. Molgaard H., Sorensen K.E., Bjerregaard P. Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 777–784.
3. Malik M., Farrell T., Camm J. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 1049–1054.
4. Huikuri H.V., Linnaluoto M.K., Seppanen T. i wsp. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 610–615.
5. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
6. Zuanetti G., Neilson J.M., Latini R., Santoro E., Maggioni A.D., Ewing D.J. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996; 94: 432–436.
7. La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I. i wsp. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
8. Hohnloser S.H., Klingenhoven T., Zabel M., Li Y.G. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *PACE* 1997; 20: 2549–2601.
9. Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T. i wsp. Risk stratification for arrhythmic events based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 687–697.

10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
11. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C., Schneider W.J. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 1643–1649.
12. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. i wsp. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1936–1943.
13. Johansen A., Mickley H., Junker A., Moller M. Prognostic significance and long-term natural history of heart rate variability in survivors of first myocardial infarction. *Ann. Noninv. Electrocardiol.* 1999; 4: 391–396.
14. Odemuyiwa O., Poloniecki J., Malik M. i wsp. Temporal influences on the prediction of postinfarction mortality by heart rate variability. A comparison with the left ventricular ejection fraction. *Br. Heart J.* 1994; 71: 521–527.